

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



ESPAÑA

DATOS DE PRIORIDAD 21 NUMERO 22 FECHA 23 PAIS			A1	12 PATENTE DE INVENCIÓN
				21 NUMERO DE SOLICITUD 549465
				22 FECHA DE PRESENTACION

(71) SOLICITANTE(S)		NACIONALIDAD	
SERVICIOS Y SUMINISTROS FARMACEUTICOS, S. A.		ESPAÑOLA	
DOMICILIO			
BARCELONA, C. de Ferran Agulló, 18			
(72) INVENTOR(ES) D. José ROCAS SOROLLA; D. José Ignacio BORRELL BILBAO y D. Eugenio FERNANDEZ GUERRA			
(73) TITULAR(ES)			
(11) N.º DE PUBLICACION	(45) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTER-OFICINA RESUMEN)
(51) Int. Cl. Int. Cl. <u>COD 295/00/A61K 31/495</u>			66 5254
(54) TITULO PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE N -CINAMIL- PIPERAZINAS-N'-SUBSTITUIDAS.			
(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO)			

R.P.I. (19) ES (10) A1 (11) 549465 (51) Int.Cl.² C07D295/00//A61K31/495

(54) Procedimiento de obtención de N-cinamilpi-
perazinas-N'-sustituidas.

(I) pag.11(1)

(54)

F
6 5254

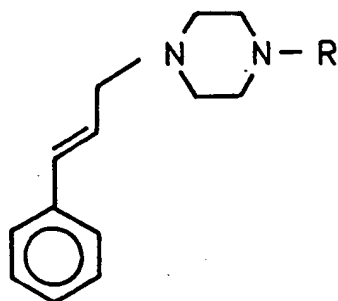
(57) Procedimiento para la obtención de N-cinamilpi-
perazinas-N'-sustituidas, de fórmula (I), en la
que R puede ser uno de varios tipos de radicales.

Consiste en la reacción de la N-cinamil-N,N-bis
(2-cloroetil) amina con una amina primaria de fór-
mula RNH_2 , en la que R tiene el mismo significado
que en la fórmula (I), en condiciones de transfe-
rencia de fase, en medio bifásico agua-disolvente
orgánico, siendo el disolvente orgánico una mezcla
de cloroformo y etanol, empleando como catalizador
de transferencia de fase una sal de amonio cuater-
nario, en presencia de una base, a la temperatura
ambiente.

Estos compuestos tienen aplicaciones farmacoló-
gicas como agentes neurolépticos y reguladores de
la arritmia cardíaca.



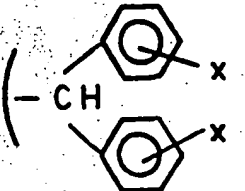
(57)

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, 1



1

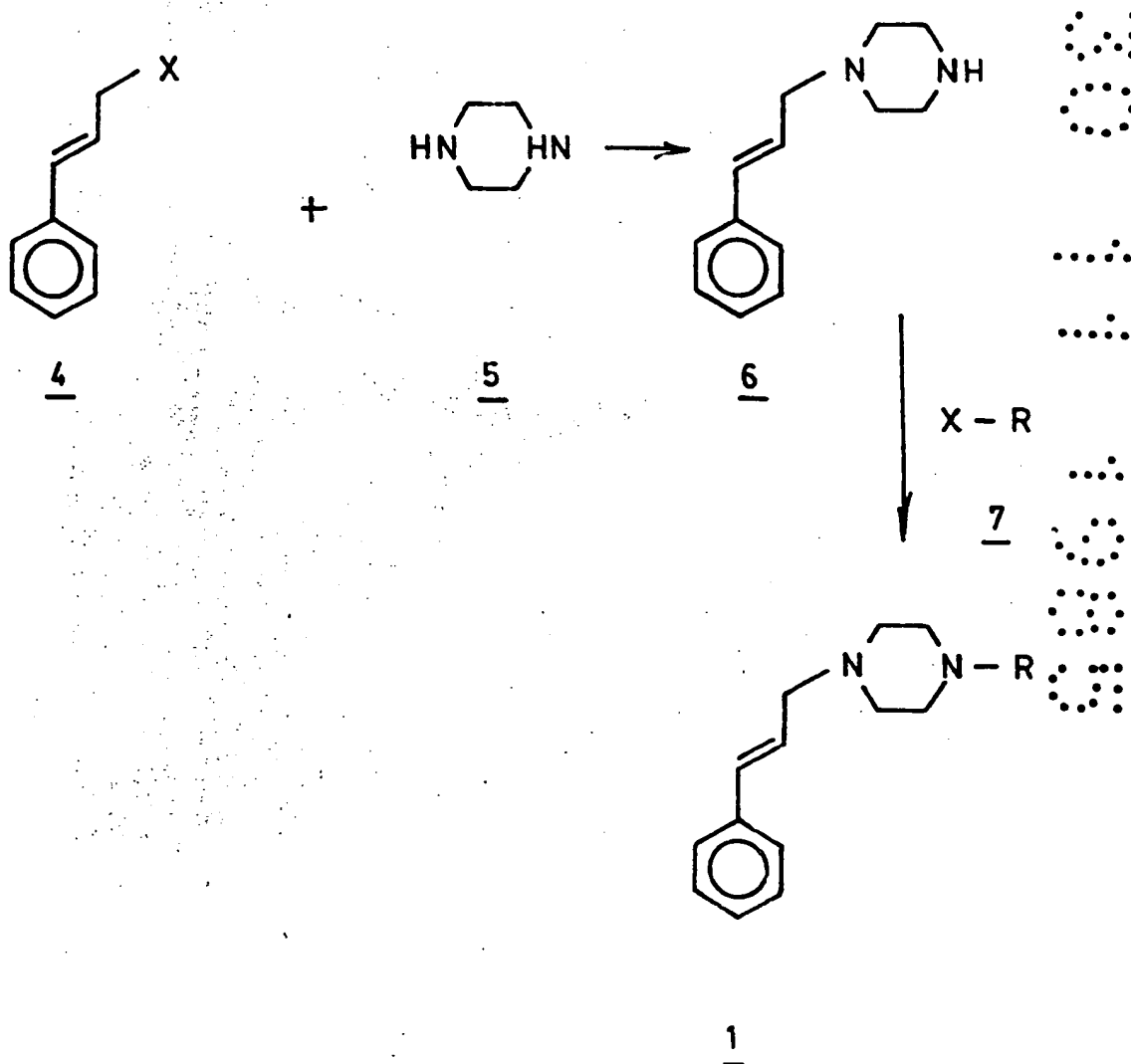
donde R puede ser:

- 5 . -H
- . -alquilo C₁ a C₁₀
- . fenilos substituídos  x, x=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- . bencilos substituídos  x, x=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- . bencidrilos substituídos  x x'=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- 10 . heterociclos con un anillo de 5 o 6 eslabones en los que los heteroátomos pueden ser N, O y S; (tales como piridilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo).

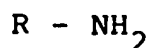
Dichos compuestos son productos clave para la preparación de fármacos, habitualmente agentes neurolépticos o reguladores de la arritmia cardiaca, cuya estructura base es la de una piperazina disubstituída asimétricamente.

Entre estos productos se encuentra por ejemplo la N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina (DCI = flunarizina), que presenta acciones farmacológicas diversas, sobre aparato circulatorio y sistema laberíntico principalmente.

5 Clásicamente dichos productos se obtienen por reacción del cloruro de cinamilo, 4, y la piperazina, 5, y posterior reacción del derivado monosustituído, 6, con el derivado halogenado, 7, que se desea (Ver Esquema 1).



El proceso de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-
-substituidas, 1, objeto de la presente invención consiste
esencialmente en hacer reaccionar N-cinamil-N,N-bis (2-cloro-
roetil)amina, 2, o sus sales de ácidos inorgánicos con una
5 amina primaria



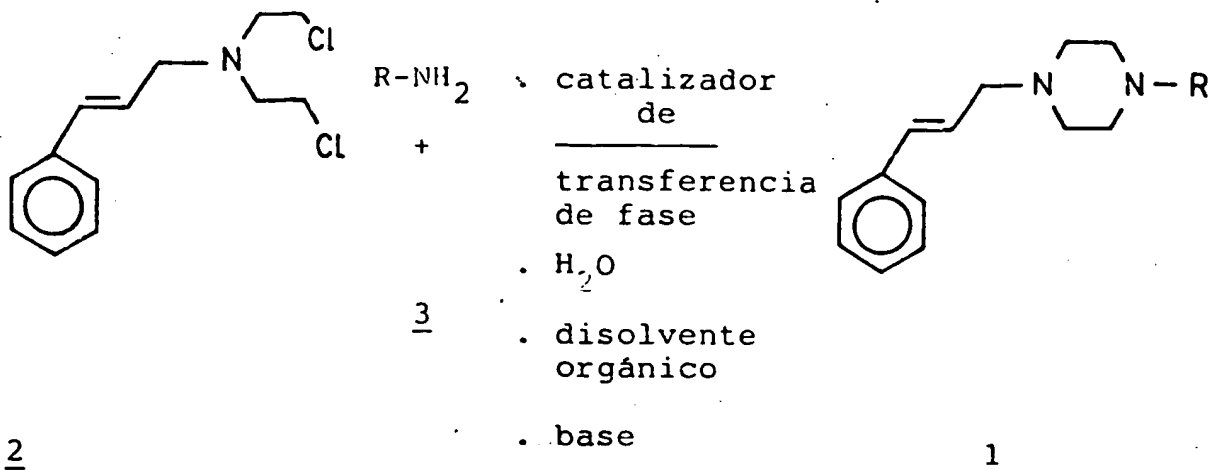
3

donde R pueden ser los radicales especificados anteriormente,
en presencia de una base y en condiciones de transferencia de
fase. (Ver Esquema 2).

La N-cinamil-N,N-bis (2-cloroetil)amina, 2, en for-
10 ma de clorhidrato es fácilmente obtenible por reacción del
cloruro de cinamilo con dietanolamina y posterior tratamien-
to con cloruro de tionilo.

La reacción se lleva a cabo en un sistema bifásico
formado por agua y uno o más disolventes orgánicos, preferen-
15 temente cloroformo-etanol.

El catalizador de transferencia de fase se elige
entre los del tipo de sal de amonio cuaternario, preferente-
mente bromuro de benciltriethylamonio o metóxido de benciltri-
metilamonio.



ESQUEMA 2

En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propio contenido, del que, a efectos ilustrativos y no limitativos, se exponen los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

A. OBTENCION DE N-CINAMIL-N,N-BIS(2-HIDROXIETIL)AMINA

Sobre una disolución de 44.8 g (0.43 mol) de dietanolamina en 200 ml de cloroformo se adiciona lentamente, a temperatura ambiente y con agitación, 30 ml (32.19 g; 0.21 mol) de cloruro de cinamilo y se agita durante 2 horas.

Se calienta a reflujo durante 3 horas, observándose la aparición de un precipitado atribuible a la sal de amonio formada. Se deja enfriar, se adiciona agua y se extrae con cloroformo. La disolución obtenida se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se ob-

tienen 42.19 g de un aceite, que, de acuerdo con sus datos espectroscópicos, se identifica como el producto de interés. (p.eb.: 175 - 180°C)

Rendimiento: 90%.

5 B. OBTENCION DE N-CINAMIL-N,N-BIS(2-CLOROETIL)AMINA

En un matraz de 500 ml se prepara una disolución de 42.09 g (0.19 mol) de N-cinamil-N,N-bis(2-hidroxietil) amina en 180 ml de cloroformo. Se agita y se añade sobre ella otra disolución de 55.2 ml (90.53 g; 0.76 mol) de cloruro de tionilo en 90 ml de cloroformo. Durante la adición se observa un ligero calentamiento del crudo.

Se deja enfriar y se mantiene 15 minutos a temperatura ambiente, calentándose a continuación a reflujo durante 1.5 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que solidifica tras su estancia en desecador sobre hidróxido sódico. Se obtienen 52.07 g del producto de interés en forma de clorhidrato. (p.f. 108-110°C).

Rendimiento: 93%.

20 C. OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Sobre una suspensión de 100 g (0.34 moles) de cloruro de N-cinamil-N,N-bis (2-cloroetil)amonio en 100 g de agua se añaden 410 g (1.02 moles) de una disolución al 10% de hidróxido sódico, 400 ml de cloroformo, 100 ml de etanol, 1.5 g (0.0075 ml) de cloruro de benciltriethylamnio y finalmente 75 ml (1 moles) de amoniaco concentrado (25%).

Se agita la mezcla durante 12 horas y se extrae con

cloroformo (3 x 400 ml). Se reunen las fases clorofórmicas y se lavan con agua (2 x 200 ml). Se separa la fase orgánica y se seca sobre SO_4Mg . Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo, si se desea, puede purificarse por destilación. (31 g, 45%).

EJEMPLO 2

OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 1 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina en una mezcla de cloroformo y etanol (4:1). Se añaden 1.4 g (0.075 moles) de metóxido de benziltrimetilamonio, 50 g (0.36 moles) de carbonato potásico, 75 ml (1 moles) de amoníaco concentrado (25%) y 34 ml de agua. Se agita durante 20 horas obteniéndose 52.2 g (66%) de N-cinamilpiperazina.

EJEMPLO 3

OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 1 salvo que en el apartado C se realizan las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METIL PIPERAZINA

Se prepara una solución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina en 600 ml de cloroformo y etanol (5:1). Se añaden 5 g (0.022 moles) de cloruro de benziltriethylamonio (TEBA), 55 g (0.39 moles) de carbonato po-

tásico, 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina y 30 ml de agua. Se agita durante 22 horas, se añaden 150 ml de agua, se separa la fase clorofórmica, se lava con 2 x 30 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 83.2 g (53%) de N-cinamil-N'-bis(4-clorofenil) metilpiperazina. Si se trata el producto con un exceso de metanol/clorhídrico, y de nuevo se lleva a sequedad se obtiene el diclorhidrato. (p.f. 206°C).

10 EJEMPLO 4

OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina y 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina en una mezcla de clorofórmo y etanol (7:1). Se añaden 2 g (0.0045 moles) de metóxido de benciltrimetilamonio, 52 g (0.377 mol) de carbonato potásico y 17 g de agua. Se agita durante 24 horas obteniéndose 124 g (79%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f.: 206°C).

25 EJEMPLO 5

OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de se-

parar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetilamina en cloruro de metileno. Se añaden 2 g (0.0088 moles) de cloruro de trietilbencilamonio y 200 g (1 moles) de una disolución de hidróxido sódico al 20%. Lentamente, se adiciona una disolución en cloruro de metileno de 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina. Se agita durante 48 horas y se obtienen 19 g (12%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f.: 206°C).

EJEMPLO 6

OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Sobre una suspensión acuosa de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina se añaden 410 g (1.02 moles) de una disolución al 10% de hidróxido sódico, 400 g de cloroformo, 100 g de etanol, 1 g (0.0044 mol) de cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) y 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina. Se agita durante 14 horas. se obtienen 53 g (33.6%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f. 206°C).

EJEMPLO 7

OBTENCION DE N-CINAMILPIPERAZINAS-N'-SUBSTITUIDAS

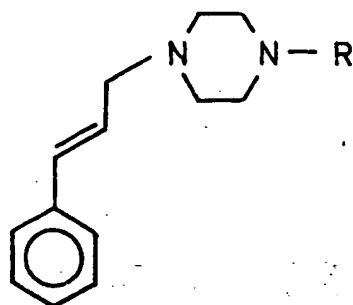
Se procede de igual forma que en el apartado 4, utilizando la amina adecuada, 3. Se obtienen los resultados que se indican en la tabla 1 adjunta, y los productos de interés se identifican de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

T A B L A 1

R - NH ₂ (<u>3</u>)	N-CINAMILPIPERAZINA N'-SUBSTITUIDA (<u>1</u>)	RTO. QUIMICO (%)
isopropilamina (<u>3</u> , R = isopropil)	N-cinamil-N'-isopropil piperazina (<u>1</u> , R = isopropil)	60
4-fluoroanilina (<u>3</u> , R = 4-fluorofenil)	N-cinamil-N'-(4-fluorofenil) piperazina (<u>1</u> , R = 4-fluorofenil)	80
2-aminopiridina (<u>3</u> , R = 2-piridil)	N-cinamil-N'-(2-piridil) piperazina (<u>1</u> , R = 2-piridil)	77
2-aminotiazol (<u>3</u> , R = 2-tiazolil)	N-cinamil-N'-(2-tiazolil) piperazina (<u>1</u> , R = 2-tiazolil)	73

REIVINDICACIONES

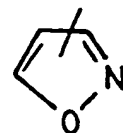
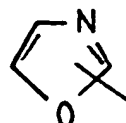
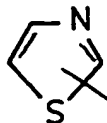
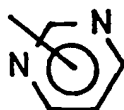
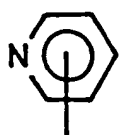
1. Procedimiento de obtención de N'-cinamilpiperazinas-N'-substituidas, 1,



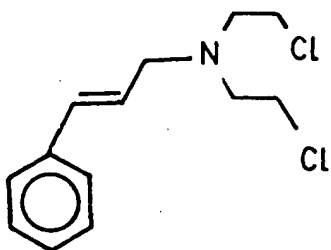
1

donde R puede ser:

- 5 . -H
- . -alquilo C₁ a C₁₀
- . fenilos substituidos x=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- . bencilos substituidos x=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- . bencidrilos substituidos x=F, Cl, Br, CH₃-, CH₃O-, -OH)
- . heterociclos, con un anillo de 5 o 6 eslabones en los que los heteroátomos pueden ser N, O y S, tales como:
- piridilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo

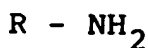


caracterizado porque se hace reaccionar la N-cinamil-N,N-bis
(2-cloroetil)amina, 2,



2

con una amina primaria, 3,



3

donde R es el mismo especificado anteriormente en condiciones
de transferencia de fase y en presencia de una base.

2. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que las condiciones de transferencia de fase son preferentemente un medio bifásico agua-solvente orgánico.

3. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que como disolvente orgánico se utiliza preferentemente una mezcla cloroformo-etanol.

4. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que como catalizador de transferencia de fase se utilizan sales de amonio cuaternario, preferentemente bromuro de benciltrietilamonio y metóxido de ben-

ciltrimetilamonio:

5. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

6. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que como base se utiliza preferentemente un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino o una mezcla de ambos.

7. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que la amina primaria, 3, es amoníaco y el producto es la N-cinamilpiperazina.

8. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que la amina primaria, 3, es la bis(4-fluorofenil)metilamina y el producto obtenido es la N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina.

9. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas.

La presente memoria consta de trece hojas foliadas.

Barcelona, 30 de noviembre de 1985

SERVICIOS Y SUMINISTROS FARMACEUTICOS, S. A.

p.a. I. PONTI

p.p.

